

**Isoinmunización
Materno-Fetal
por factores
Sanguíneos.
Eritroblastosis fetal.**

Dr. LUIS CASTELAZO AYALA *

SISTEMA RH-HR. A más de los antígenos A, B y O descubiertos en 1900, y de los antígenos M y N, puestos en evidencia por Landsteiner y Levine en los glóbulos rojos humanos (1927), Landsteiner y Wiener describieron en 1940 un nuevo antígeno al que denominaron factor Rh letras iniciales de la palabra rhesus. Inyectaron sangre de *Macacus rhesus* a conejos y encontraron que el suero de conejo así tratado poseía anticuerpos capaces de aglutinar la sangre del 85 por ciento de los seres humanos, deduciendo con ello que ese 85 por ciento poseía en sus glóbulos un antígeno (el factor Rh) sensible a los anticuerpos formados en el suero del conejo. A los seres humanos poseedores de ese antígeno se les llamó Rh positivos, y a los que carecían de él Rh negativos. Con posterioridad se han obtenido los anticuerpos específicos al antígeno Rh directamente de seres humanos Rh negativos, en los que dichos anticuerpos se forman al introducirles sangre Rh positiva, bien sea accidentalmente o como consecuencia de procesos biológicos que se describirán enseguida. El descubrimiento del antígeno Rh vino a explicar algunos hechos observados con anterioridad, aparentemente inexplicables, consistentes por ejemplo en reacciones post-transfusionales observadas en individuos a los que se había aplicado varias transfusiones previas, y toda la sangre utilizada en ellas era del mismo tipo, de acuerdo con los sistemas A-B-O, y M-N.

Cuando una mujer Rh negativa engendra un hijo de padre Rh positivo, el producto puede heredar el antígeno paterno según principios que se verán más adelante. Durante el embarazo, el paso de pequeñas cantidades de glóbulos rojos Rh positivos del producto a la sangre materna da lugar a que en ella se formen anticuerpos en cantidades pro-

* Profesor de Obstetricia Teórica Escuela Nac. Medicina. U.N.A.M.

* Jefe de Servicio Maternidad Uno IMSS.

porcionales, y estos anticuerpos al atravesar la placenta y penetrar en la circulación fetal, van a agredir a los glóbulos rojos fetales, originando una serie de alteraciones en el organismo del producto, cuyo conjunto constituye el padecimiento llamado eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica del recién nacido. El proceso descrito recibe el nombre de isoimmunización materno-fetal.

La agresión al producto es proporcional a la cantidad de anticuerpos que recibe y al tiempo que dura el paso de éstos de la sangre materna a la fetal. Estos hechos explican observaciones anteriores al descubrimiento del antígeno Rh, tales como: *a*) Reacciones postransfusionales severas con sangre tipificada según los sistemas A-B-O y M-N en mujeres que habían tenido hijos pero que no habían recibido ninguna transfusión previa, y *b*) el nacimiento de productos con eritroblastosis, cuya muerte o cuyas alteraciones se atribuían a otros padecimientos hereditarios o congénitos.

Las investigaciones que siguieron al descubrimiento del factor Rh, permitieron poner en evidencia la existencia de otros antígenos semejantes a él. La rapidez con que dichas investigaciones se sucedieron, y la diversidad de puntos de vista en los autores, dieron lugar durante algún tiempo a que existiera una gran confusión sobre los nuevos antígenos. En la actualidad desde el punto de vista práctico, puede considerarse que existen tres antígenos básicos Rh cuya denominación es Rh₀, Rh' y Rh'' según Wiener y D, C y E según Race y Fisher. El antígeno Rh₀ (D) es el descubierto inicialmente en 1940 y continúa siendo el más importante de todos, ya que existe en el 85 por ciento de los seres humanos, posee el poder antigénico más elevado y constituye la causa más frecuente de isoimmunización; el antígeno rh' existe en el 70 por ciento, y el rh'' en el 30 por ciento de los seres humanos aproximadamente. Cada uno de estos antígenos puede estar aislado en una persona, o bien puede haber asociaciones de ellos, formando un gran número de combinaciones. Desde el punto de vista práctico, sin embargo, es útil tomar en cuenta sólo 8 grupos de sangres en relación al factor Rh, subtipos cuya diferenciación clínica puede establecerse mediante los sueros que contienen los anticuerpos específicos contra los tres factores mencionados. El cuadro número 1 muestra los ocho subtipos de sangre en relación al factor Rh, y su reacción frente a los sueros con los tres anticuerpos (la cruz señala cuando hay hemolisis).

CUADRO I

NOMENCLATURA:		REACCIONES DE LOS SUEROS			Incidencia entre la raza blanca de la ciudad de N. Y.
Wiener	Race-Fisher	Anti-rh' (anti-C)	Anti-rh'' (anti-E)	Anti-rh ₀ (anti-D)	
rh	cde	—	—	—	14.4 %
rh'	Cde	+	—	—	1.1 %
rh''	cdE	—	+	—	0.4 %
rh' rh''	CdE	+	+	—	0.02 %
Rh ₀	cDe	—	—	+	2.5 %
Rh ₁	CDe	+	—	+	51.2 %
Rh ₂	cDE	—	+	+	16.5 %
Rh ₁ Rh ₂	CDE	+	+	+	14.9 %

El cuadro (tomado de Sacks) se comprenderá mejor si se tienen en cuenta las siguientes consideraciones: 1) El subtipo Rh₁ es aquel cuyos glóbulos rojos contienen los antígenos Rh₀ y rh', y el subtipo Rh₂ es aquel cuyos glóbulos rojos contienen los antígenos Rh₀ y rh''. 2) Wiener ha propuesto utilizar letras minúsculas para aquellos subtipos que no contienen el antígeno Rh₀ (D) (15 por ciento de los seres humanos) y letras mayúsculas para los subtipos que sí lo contienen (85 por ciento de los seres humanos). En esta forma, los cuatro primeros subtipos del cuadro son Rh₀ negativos, y los cuatro últimos son Rh₀ positivos. La diferenciación tiene importancia práctica, ya que cualquier persona que sea Rh₀ negativa, aun cuando sea positiva a los factores rh' y rh'', puede isoinmunizarse con sangre Rh₀ positiva. De ahí que desde el punto de vista práctico, las personas rh' y rh'' positivas puedan ser consideradas como Rh negativas. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que personas positivas únicamente al antígeno Rh₀ pueden isoinmunizarse a los factores rh' y rh'', por lo cual la clasificación de cada persona debe hacerse utilizando los tres antisueros y no sólo el suero anti-R₀. 3) La nomenclatura de Race y Fisher, muy empleada en la literatura sobre el tema, utiliza siempre las iniciales C, D y E para designar cualquier subtipo, sólo que emplea mayúsculas cuando el subtipo es positivo al antígeno cuya letra le corresponde; las minúsculas significan que el subtipo carece del antígeno designado con la letra minúscula. Por ejemplo, el subtipo

rh' rh'' de Wiener, Race y Fisher, lo expresan CdE. 4) La sangre cuyos eritrocitos no contienen ninguno de los antígenos y que es por tanto Rh negativa en sentido absoluto, se expresa como rh (Wiener) y como cde (Race-Fisher).

Posteriormente al descubrimiento del factor Rh, Levine encontró que cuando la madre es "Rh positiva" y el padre es "Rh negativo" pueden producirse también fenómenos de isoimmunización materno-fetal si el producto es Rh negativo. A ese antígeno existente en la sangre del producto, capaz de dar lugar a la formación de anticuerpos específicos en la sangre Rh positiva de la madre, y de aglutinar la sangre del padre, lo llamó Levine antígeno Hr, para expresar que la situación inmunológica familiar era inversa a la observada previamente en referencia al factor Rh. Esta situación inmunológica es muy rara. Investigaciones posteriores han permitido identificar que para cada antígeno del grupo Rh hay un antígeno alelomórfico Hr y por tanto, a los tres antígenos Rh ya mencionados habría que agregar el Hr₀, el hr' y el hr''. La nomenclatura de Race y Fisher expresa en las letras minúsculas, al mismo tiempo que la ausencia del factor que corresponde a la letra en el grupo Rh, la presencia del factor Hr correspondiente; por ejemplo el subtipo cdE contiene los antígenos hr', Hr₀ y rh'' al tiempo que carece de los antígenos rh', Rh₀ y hr''. Race y Fisher opinan que de los seis antígenos Rh-Hr, cada persona tiene por lo menos tres, y que hay algunas personas que pueden tener los seis (CDE-cde). Estos antígenos pueden ser identificados por su antisuero correspondiente.

En rigor, las investigaciones sobre la clasificación de los diversos antígenos están en plena evolución, y los autores distan mucho de ponerse de acuerdo acerca de nomenclaturas y validez de sus hallazgos e hipótesis.

Naturaleza y factores hereditarios y raciales del sistema Rh-Hr.

Se considera que el antígeno Rh es una lipoproteína que se aloja en el interior de los glóbulos rojos y que aparece desde épocas muy tempranas. Stratton lo ha identificado en un feto de 48 mm.

La transmisión hereditaria de estos antígenos se hace con absoluta independencia de los factores de los sistemas A-B-O y M-N, y con carácter mendeliano dominante sobre ellos. La transmisión se efectúa a través de los genes alelomórficos Rh y Hr. En forma esquemática, puede decirse que cada persona tiene su tipo expresado por la asociación de dos genes; cuando estos genes son iguales se dice que el individuo es homocigote, y cuando son diferentes se dice que es heterocigote. Por ejemplo, una persona Rh-Rh es Rh positiva homocigote, una persona

Hr-Hr (o lo que es lo mismo rh-rh), es Rh negativa homocigote, y una persona Rh-Hr (Rh-rh) es Rh positiva heterocigote, ya que el Rh es dominante sobre el Hr. El genotipo se expresa mencionando los dos genes que determinan el tipo de la persona, y el fenotipo incluye sólo la mención del factor dominante; en el último ejemplo citado, el genotipo sería Rh-Hr, y el fenotipo Rh positivo (Rh +).

En una pareja que engendra hijos pueden aparecer las siguientes eventualidades de interés: *a)* Si los dos son Rh negativos, todos los hijos son Rh negativos y no hay isoinmunización. *b)* Si los padres son Rh positivos homocigotes, todos los hijos son Rh positivos homocigotes y no hay isoinmunización. *c)* Si los padres son Rh positivos heterocigotes, una cuarta parte de los hijos son Rh negativos, otra cuarta parte son Rh positivos homocigotes, y la mitad restante son Rh positivos heterocigotes; no hay isoinmunización. *d)* Si el padre es Rh positivo homocigote y la madre Rh positiva heterocigote, todos los hijos son Rh positivos pero la mitad son heterocigotes; no hay isoinmunización. *e)* Si el padre es Rh positivo homocigote y la madre Rh negativa, todos los hijos son Rh positivos heterocigotes; cuando la madre se inmuniza, todos los hijos posteriores resultarán con agresión globular. *f)* Si el padre es Rh positivo heterocigote y la madre Rh negativa, la mitad de los hijos serán Rh negativos y la otra mitad Rh positivos heterocigotes; a partir de la inmunización materna, el 50 por ciento de los hijos podrán nacer sanos.

No hay diferencias en la distribución de los diferentes antígenos del sistema Rh-Hr en cuanto a sexos de las personas, pero sí se observan marcadas diferencias entre algunas razas. En la población blanca de Norteamérica hay un 15 por ciento de Rh negativos, en tanto que entre los negros sólo hay 7 a 8 por ciento de Rh negativos. Las razas asiáticas tienen 0 a 1 por ciento de personas Rh negativas. La población vasca muestra la incidencia más alta de personas Rh negativas, que es un 33.6 por ciento. En México hay razas como la tarasca que tienen un 0 por ciento de individuos Rh negativos; en centros de transfusión de la capital, la incidencia de personas Rh negativas es de 3 a 5.6 por ciento.

El poder antigénico de los factores del sistema Rh-Hr es mayor que el de los antígenos A-B-O y M-N, hecho para el cual no se ha dado explicación aceptable.

Anticuerpos Rh. Cada uno de los antígenos del sistema Rh-Hr da lugar a la formación de anticuerpos específicos cuya correspondencia con el antígeno que determinó su formación es absoluta. Se han descubier-

to, independientemente de esa especificidad, diversas clases de anticuerpos cuya diferenciación se ha establecido, a falta de un procedimiento mejor, según las pruebas que es necesario efectuar para identificarlos: 1) Aglutininas salinas (también llamadas anticuerpos bivalentes, inmaduros, completos, tempranos, termolábiles y directos) son aquellas capaces de aglutinar glóbulos rojos Rh⁺ suspendidos en una solución salina. Fueron los primeros anticuerpos identificados. Su permanencia durante 5 a 10 minutos a temperatura de 65 a 70° C. las inactiva. 2) Anticuerpos bloqueadores (univalentes, maduros, incompletos, tardíos, termoestables, indirectos, aglutininas); estos anticuerpos sólo eran identificables en un principio mediante la siguiente prueba indirecta, llamada "prueba de bloqueo": puestos en contacto con glóbulos rojos Rh⁺ suspendidos en solución salina, saturan la capacidad receptora del antígeno sin producir aglutinación, de tal manera que si se agregan cantidades potentes de aglutininas salinas, éstas son ya incapaces de aglutinar a los glóbulos rojos. En esas condiciones, tal parece que estos anticuerpos "bloquean" al antígeno Rh del glóbulo rojo, impidiendo la unión antígeno-aglutinina salina que, en ese medio, tendría como resultado la aglutinación de los glóbulos rojos. En cambio, cuando los anticuerpos bloqueadores son puestos en presencia de glóbulos rojos Rh⁺ suspendidos en un medio proteico (plasma humano, albúminas humanas o bovinas) determinan la aglutinación inmediata de ellos. En la actualidad existe ya una prueba directa para identificar los anticuerpos bloqueadores. Se considera que hay por lo menos dos clases de anticuerpos bloqueadores: a) las llamadas seroaglutininas, que producen aglutinación sólo en un medio albuminoso y dan positiva la "prueba del bloqueo", y b) las aglutininas seroalbúminas o aglutininas albúminas, que actúan sólo en un medio protéico, pero que dan negativa la "prueba del bloqueo"; su identificación sólo puede hacerse mediante la prueba directa.

Estos tres tipos de anticuerpos se producen aislados o en combinación unos con otros, aun cuando se considera en general que primero aparecen las aglutininas salinas y después los anticuerpos bloqueadores. Asimismo, parece haberse demostrado que una vez pasado el fenómeno que determinó la inmunización (transfusión, embarazo) las aglutininas salinas tienden a desaparecer, en tanto que los bloqueadores persisten; son estos últimos los que tienen, por tanto, un mayor valor pronóstico durante el embarazo. Por otra parte las aglutininas salinas, que son de molécula grande, difícilmente atraviesan la placenta y rara vez han sido encontradas en la sangre del feto; en cambio, los bloqueadores pasan fácilmente la placenta y son los que causan mayor agresión al producto.

Para que la inmunización se produzca, basta que entren al organismo Rh negativo muy pequeñas cantidades de sangre Rh positiva (0.05 c. c. según Diamond).

EL PROBLEMA DE LA ISOINMUNIZACIÓN RH-HR DURANTE EL EMBARAZO

El hecho de que los estudios sobre isoinmunización materno-fetal sean recientes, y de que su difusión al mundo médico y al vulgo sea incompleta, han dado lugar a que se hayan sobreestimado los peligros que derivan de la unión conyugal de una mujer Rh negativa con un varón Rh positivo. Del análisis de recientes estadísticas, podemos concluir que: 1) La incidencia con la que esas uniones se presentan es un poco inferior a la incidencia global de personas Rh negativas; por ejemplo, en Norteamérica los matrimonios mujer Rh— hombre Rh+ ocurren en un 13 por ciento y en México seguramente oscilan entre 2 y el 5 por ciento. 2) Aproximadamente en el 10 por ciento de todos los nacimientos, la madre es Rh negativa y el padre Rh positivo (E.U.A.). 3) La incidencia de eritroblastosis fetal es de un caso por cada 250 nacimientos (E.U.A.). 4) Por lo tanto, hay un caso de eritroblastosis fetal por cada 25 nacimientos de madre Rh— y padre Rh+. 5) El estudio hematológico de grupos grandes de mujeres embarazadas (69356, Sacks) revela que sólo un 4.7 por ciento de las que son Rh— están isoinmunizadas.

La explicación de estos hechos debe atribuirse a las siguientes razones: 1) Sólo el 6.75 por ciento de las mujeres isoinmunizadas son primigestas ((Sacks). Cada embarazo va provocando la formación de pequeñas cantidades de anticuerpos en la sangre materna, pero sólo al cabo de varios embarazos esas cantidades suman lo suficiente para que la isoinmunización pueda ser percibida por el laboratorio o por la clínica. De todas las multíparas isoinmunizadas, el 75 por ciento muestra su isoinmunización (por el laboratorio o dando a luz productos eritroblastósicos) antes del cuarto embarazo. Las tendencias sociales modernas a limitar la procreación a un pequeño número de hijos, y las facilidades médico-sociales con que actualmente se cuenta para ello, explican en parte el que existan muchos matrimonios con madre Rh— y padre Rh+ en los que la madre no alcanza a isoinmunizarse para producir hijos eritroblastósicos. 2) Hay algunas mujeres Rh— cuya sensibilización es tan pequeña en cada embarazo, que a pesar de tener una progenie más o menos numerosa, no llegan a producir anticuerpos en cantidad suficiente para dar lugar

al nacimiento de productos eritroblastósicos, a pesar de que sus hijos sean Rh+. Aun cuando el substratum de este fenómeno no está bien explicado, parecen tener una participación evidente la integridad de la barrera placentaria y cierta capacidad individual de cada mujer para ser isoinmunizada. 3) Aproximadamente la cuarta parte de los hombres Rh+ casados con mujer Rh— son heterocigotes (genotipo Rhrh, o lo que es lo mismo RhHr) y por lo tanto el 50 por ciento de sus hijos serán Rh—. El producto Rh no da lugar a la formación de anticuerpos Rh en la sangre materna Rh—, ni resulta agredido por los anticuerpos Rh que se hayan formado en ella con motivo de otros embarazos cuyos productos han sido Rh+.

La sensibilización de una mujer Rh— puede ocurrir como consecuencia no sólo de embarazos con productos Rh+, sino también, como ya se dijo, a resultas de aplicaciones de sangre Rh+ por vía intramuscular o endovenosa que se hayan hecho en cualquier época de su vida. De ahí la consecuencia práctica de tipificar en forma completa la sangre de las transfusiones y la que se utiliza en la llamada hetero-hemoterapia. Los embarazos con productos Rh+ y que terminan en aborto, pueden también sensibilizar a la madre aunque en pequeño grado; se han encontrado anticuerpos en fetos de cuatro meses de edad intrauterina. Hay casos de madres fuertemente sensibilizadas, que tienen como único antecedente al respecto, el haber tenido varios abortos grandes.

No ha logrado establecerse una correlación definida entre la concentración de anticuerpos en la sangre materna y el grado de agresión al producto. Se admite que el título de aglutininas salinas no tiene ninguna significación pronóstica, en virtud de que difícilmente atraviesan la placenta y de que con el tiempo tienden a desaparecer y en ocasiones desaparecen por completo; no hay por lo tanto paralelismo entre ellas y los bloqueadores, que son los agresores del producto y que una vez formados nunca desaparecen. La relación entre el total de bloqueadores y la agresión fetal es más estrecha, sin que pueda afirmarse que es absoluta. Casos hay en que los títulos de anticuerpos hacen pensar en una seria agresión fetal, y el producto nace sano o con hemólisis discreta y, a la inversa, se obtienen a veces fetos con formas avanzadas de eritroblastosis cuando los títulos de anticuerpos maternos eran discretos. En general, sin embargo, un elevado título de bloqueadores es de pronóstico severo. Por otra parte, debe tomarse en cuenta para el pronóstico la curva de concentración de bloqueadores y el tiempo que duran actuando sobre el feto: el pronóstico es tanto más serio cuanto más rápido y precoz sea

el ascenso de su curva de títulos. Cuando se trata de padres heterocigotes, el estacionamiento en la concentración de bloqueadores durante las titulaciones hechas en el curso del embarazo, puede hacer pensar que el producto es Rh—h aun cuando no debe confiarse en ello de manera absoluta.

Los antecedentes obstétricos en la mujer inmunizada al factor Rh tienen también un elevado valor pronóstico, sobre todo si se complementan con el genotipo del esposo; se acepta en general que cuando éste es homocigote, la mujer que ha dado a luz fetos eritroblastóticos, continuará en los siguientes embarazos agrediendo cada vez más y con mayor precocidad e intensidad a sus productos, los cuales morirían *in útero* en épocas cada vez más tempranas. Los casos, sin embargo, en los que por este motivo se producen abortos, son poco frecuentes. En la práctica, la incidencia de abortos en mujeres isoinmunizadas es igual a la observada en mujeres sin problema hematológico (Glass).

Recientemente, Vélez Orozco y Guerrero, en un intento por encontrar un elemento materno indicador de la agresión fetal intrauterina, están investigando la concentración de la bilirrubinemia materna durante el embarazo, con la base de que la sangre materna es la única vía de eliminación de la bilirrubina, resultante de la hemólisis fetal. Sus estudios aún no revelan la utilidad práctica de esta prueba.

VIGILANCIA MÉDICA DE LA EMBARAZADA RH NEGATIVA

A partir del descubrimiento del factor Rh se ha adoptado como rutina el tipificar la sangre de una transfusión incluyendo en su estudio dicho factor. Como quiera que las investigaciones al respecto son recientes y su difusión ha sido progresiva pero no completa, con frecuencia encontramos problemas que derivan de su ignorancia por parte de las pacientes y aun de los médicos. Nuestro primer deber es por tanto clamar porque nunca se aplique sangre, en ningún medio y cualesquiera que sean las indicaciones o las vías, sin determinar antes la compatibilidad de grupo y de factor Rh.

La incidencia con que se produce la inoimmunización por factor Rh, y los problemas que de ésta derivan, justifican la práctica rutinaria de la investigación Rh en toda mujer embarazada durante las primeras consultas de su vigilancia prenatal. Si la mujer resulta Rh positiva, podremos desentendernos de la posibilidad de isoinmunización, ya que es excepcional que ésta se produzca por el antígeno Hr.

Si la mujer es Rh negativa, a más de titular de inmediato los anti-

cuerpos Rh, deben colectarse cuidadosamente los antecedentes de transfusiones y administración de sangre intramuscular en cualquier época de la vida, para tener en cuenta la posibilidad de inmunización previa al embarazo. En caso de que la mujer sea multigesta, se hará un pormenorizado análisis de su historia obstétrica, investigando todos los elementos útiles, de ella y de sus hijos, en relación al problema hematológico. Debe hacerse desde luego la investigación hematológica del esposo; si es Rh— se descarta toda posibilidad de sensibilización, porque todos los hijos serán Rh negativos, pero si es Rh+ deben hacerse esfuerzos para conocer su genotipo, valiéndose de los seis antisueros que se conocen o bien de su historia hematológica familiar; basta que uno de sus padres o uno de sus hijos sea Rh—, para poder afirmar que es heterocigote.

Conociendo estos datos, deben hacerse varias titulaciones de anticuerpos durante el embarazo en la sangre materna. Cuando se trata de una primigesta no sensibilizada previamente, bastará con hacer titulaciones cada dos o tres semanas durante los últimos dos meses del embarazo, pero si ha sido sensibilizada o se trata de una múltipara, las titulaciones se harán mensualmente durante los seis primeros meses y cada dos semanas después.

Se han hecho investigaciones sobre ciertas medidas terapéuticas durante el embarazo, tendientes a disminuir o anular la agresión de los anticuerpos sobre el producto. Con este objeto se han administrado transfusiones Rh— a la madre, previa sangría, y se han inyectado vacunas de *Hemophilus pertussis* y de salmonelas tíficas, en un intento de desviar la capacidad de formación de anticuerpos que tiene el organismo, ya que dichas vacunas tienen un poder antigénico que se supone mucho mayor al del antígeno Rh. Se ha ensayado también el disulfonato de etileno y la metionina, como protector, —esta última— del hígado fetal.

En los últimos años se han hecho investigaciones sobre el llamado hapteno Rh, que es una sustancia extraída de glóbulos rojos Rh+, a la cual se atribuye la capacidad de neutralizar los anticuerpos Rh, y que carece de poder antigénico. Los resultados obtenidos no permiten hasta ahora ningún juicio definitivo sobre su utilidad. Tampoco las vacunas y sustancias antes mencionadas han demostrado ser provechosas para proteger al feto de la madre inmunizada. Prácticamente, en la actualidad no se cuenta con ningún recurso medicamentoso para efectuar dicha protección. Las titulaciones de anticuerpos, realizadas durante el embarazo, sólo sirven para contribuir al pronóstico fetal y para decidir la interrupción de la gestación cerca del término.

Aun cuando desde el punto de vista teórico debiera interrumpirse el embarazo cuando el producto alcanzara una sólida viabilidad, con objeto de evitar que siga siendo agredido por los anticuerpos maternos durante el resto de la gestación, la experiencia ha demostrado que con esa conducta la mortalidad fetal es más elevada, en virtud de que a la eritroblastosis se agrega la prematuridad. Por este motivo nunca conviene interrumpir la gestación antes de la 36ª a 38ª semana. Pueden considerarse como indicaciones para la interrupción: un título alto de anticuerpos bloqueadores, un ascenso progresivo y elevado de ellos durante el embarazo, o bien un ascenso súbito de consideración. Es también una indicación poderosa, quizá la más sólida, el antecedente de uno o varios fetos con eritroblastosis comprobada, así como la certeza o fuerte presunción de que el padre es homocigote. Cuando todos estos datos están ausentes, lo mejor es dejar llegar el embarazo hasta el término.

Para interrumpir la gestación puede recurrirse a la inducción del parto o a la operación cesárea. En vista de que en la gran mayoría de los casos problema se trata de mujeres multíparas, es habitual que se encuentren presentes las condiciones propuestas para la inducción: cuello blando, corto y fácilmente abierto, y presentación por lo menos abocada. La experiencia ha demostrado que el trabajo de parto y la expulsión fisiológica del feto en nada perjudica a éste, a menos que se trate de partos distócicos; por esta razón sólo debe inducirse cuando existen las condiciones señaladas en el cuello uterino. Si las circunstancias no son favorables para inducir el parto, se recurre a la cesárea abdominal con anestesia local o caudal; en realidad son raros los casos en los que debe utilizarse la cesárea.

Con frecuencia surge el problema de plantear el pronóstico para futuros embarazos. Conviene aclarar en primer término que el intervalo entre los embarazos en nada afecta los resultados de ellos, y por lo tanto es impropio aconsejar, con vistas a obtener algún beneficio o mejoría en la situación inmunológica, que dichos intervalos sean largos. De acuerdo con los conocimientos actuales, se aconseja que se eviten nuevos embarazos sólo cuando la madre ha dado a luz uno o varios fetos seriamente afectados por eritroblastosis y existe evidencia conclusiva de que el padre es homocigote.

ERITROBLASTOS FETAL O ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

El proceso por el cual se establecen las manifestaciones de esta enfermedad, puede sintetizarse de la manera siguiente: los anticuerpos ma-

ternos pasan a la circulación fetal y actúan contra el antígeno contenido en el glóbulo rojo, determinando la destrucción de éste, con lo cual se produce la anemia hemolítica. Consecuencia de ella es la ictericia hemolítica, que a su vez, por acumulación de bilis en los canaliculos intrahepáticos, produce ictericia obstructiva. Otra consecuencia de la anemia hemolítica es la hiperactividad compensadora de los tejidos eritropoyéticos, que da lugar a la circulación de cantidades grandes de formas inmaduras de eritrocitos (eritroblastemia); uno de los órganos que mayor actividad tiene en tal sentido es el hígado, en el cual, a consecuencia del proceso, se producen trastornos circulatorios y atrofia compresiva de la celdilla hepática. Una tercera consecuencia de la anemia hemolítica es la anoxemia, a la cual contribuye también la eritroblastemia y la anemia macrocítica producida por la lesión hepática; la anoxemia a su vez, contribuye a la anoxia del parénquima hepático y ocasiona cambios degenerativos en el endotelio vascular, produciendo púrpura en ocasiones. Las alteraciones de la celdilla hepática pueden llegar a determinar ictericia hepatocelular que, junto con la ictericia hemolítica y la ictericia obstructiva, dan lugar a la ictericia grave. Por otra parte, las alteraciones del endotelio vascular por la anoxemia, y la hipoproteinemia originada por el funcionamiento deficiente del hígado, dan lugar a la aparición del edema generalizado o hidropesía fetal.

Son tres, por tanto, las formas clínicas de la enfermedad hemolítica del recién nacido: anemia hemolítica, ictericia grave e hidropesía fetal. En realidad, según se ha visto, son eslabones de una sola cadena de fenómenos. Estas formas clínicas pueden aparecer aisladas o con diversas asociaciones en el feto; habitualmente la anemia hemolítica acompaña a alguna de las otras dos formas, de las cuales la más frecuente es la ictericia grave.

La identificación de la hidropesía fetal es generalmente sencilla; con mucha frecuencia el feto muere dentro del útero y si nace vivo sucumbe a las pocas horas. La mortalidad fetal en estos casos es de 100 por ciento.

En los productos con ictericia grave, el líquido amniótico y el vérnix caseoso pueden estar intensamente amarillos o pueden ser normales. El producto nace sin tinte amarillento en la piel o con grados diversos de ictericia, la cual progresa considerablemente en las primeras 48 horas. Pueden observarse hemorragias petequiales subcutáneas y una palidez acentuada. El hígado y el bazo son palpables. Si el cuadro progresa (sobreviene letargo, espasticidad muscular y a veces convulsiones). En la ma-

yoría de los casos fatales, la muerte ocurre en los primeros tres o cuatro días; una supervivencia mayor debe dar esperanzas de curación. Aun cuando los anticuerpos maternos desaparecen de la circulación fetal hasta 4 a 8 semanas después del nacimiento, en los casos en que los productos se salvan, la ictericia desaparece al cabo de dos o tres semanas.

Se ha descrito una forma clínica de la enfermedad hemolítica, en la cual hay degeneración de núcleos cerebrales con intensa acumulación biliar. Se le llama ictericia nuclear o kernicterus y se manifiesta por fenómenos espásticos y convulsivos, y más tarde, si el producto sobrevive, por retraso mental de magnitud variable.

En la sangre de fetos eritroblastóticos existen diversos grados de anemia, que en los casos graves puede llegar a 1.000,000 de eritrocitos por mm^3 con 4 ó 5 g. de hemoglobina por 100 c. c. Se encuentran aumentados los eritroblastos, considerándose patológica una fórmula que contenga más de 10 glóbulos rojos nucleados por cada 100 leucocitos. Hay también hiperbilirrubinemia marcada. Lo que hace indudable el diagnóstico de enfermedad hemolítica es la identificación de anticuerpos maternos en la sangre fetal; las aglutininas salinas rara vez se encuentran, aun cuando sean demostrables en la sangre materna, pero los bloqueadores son hallazgo patognomónico (por supuesto si el producto es Rh+). Para identificarlos debe emplearse la prueba de Coombs o "prueba del revelado", que utiliza un suero de conejo antihumano; sólo con esta prueba se hacen evidentes los bloqueadores absorbidos por los glóbulos rojos, que pasan desapercibidos para las pruebas que investigan los anticuerpos libres.

Tratamiento. Cuando la situación inmunológica de la madre hace temer el advenimiento de un niño eritroblastótico, no conviene usar durante el trabajo de parto sedante, analgésicos o anestésicos que depriman el centro respiratorio del feto. Puede usarse sólo anestesia raquídea o infiltración local. Los casos de eritroblastosis fetal deben ser manejados desde el principio por un grupo de personas que incluya al tocólogo, al pediatra y al hematólogo, y cada uno de ellos debe tener sus elementos listos para ser empleados desde que ocurre el parto.

Al nacer el producto debe pinzarse el cordón umbilical tan pronto como sea posible, para evitar que penetre a su organismo la sangre contenida en la porción fetal de la placenta (100 a 150 c.c.) que es rica en anticuerpos. Asimismo conviene cortar entre ligaduras un fragmento del cordón de unos 14 cm. de largo, que contiene sangre fetal y que es enviado

de inmediato al laboratorio para hacer un primer estudio hematológico del recién nacido; este estudio comprende fundamentalmente la prueba de Coombs, el recuento de eritrocitos y eritroblastos, y la cuantificación de hemoglobina. Cifras menores de 4.500,000 eritrocitos por mm^3 , y de 14 g. de hemoglobina, así como una prueba de Coombs positiva, dan evidencia de eritroblastosis cualquiera que sea el estado de salud aparente del recién nacido. Hemos dicho que el padecimiento puede empezar a manifestarse algunas horas después del nacimiento y crecer vertiginosamente hasta causar la muerte en los dos o tres primeros días. La cantidad de eritroblastos tiene un valor diagnóstico y pronóstico menor que los otros datos mencionados. El tratamiento de la eritroblastosis descansa en la actualidad sobre la base de la administración de sangre Rh—. En realidad, cualquier tratamiento de los empleados hasta ahora solo puede intentar corregir la anemia y retirar de la circulación los anticuerpos y los glóbulos Rh+, para evitar que la destrucción sanguínea continúe. Desgraciadamente, nada es posible hacer para reparar las lesiones causadas antes del nacimiento; éste es un motivo por el cual, a pesar de todo, mueren muchos de los recién nacidos mejor tratados.

La razón por la que debe ser Rh— la sangre transfundida, a pesar de que el producto sea Rh+, es obvia: se trata de agregar eritrocitos que no sean agredidos por los anticuerpos circulantes en la sangre del recién nacido. Después de 6 a 8 semanas de vida del producto, puede ponerse si es necesario, sangre Rh+, porque los anticuerpos ya fueron eliminados del organismo del niño.

Para instituir la terapéutica transfusional debe valorarse la gravedad real o potencial de la afección, echando mano de los siguientes elementos: 1) El antecedente de uno o varios hijos eritroblastósicos, sobre todo cuando el padre es homocigote. 2) La severidad en la curva de bloqueadores en la sangre materna durante el embarazo. 3) Las manifestaciones clínicas del padecimiento en el recién nacido (aparente salud, ictericia leve, grave, hidropesía). 4) La magnitud de los cambios hematológicos que caracterizan al padecimiento, y 5) La intensidad de la reacción de Coombs positiva. Si de acuerdo con estos datos la afección es ligera, puede intentarse un tratamiento con transfusiones repetidas de sangre, a razón de 20 a 25 c. c. por Kg. de peso en cada ocasión. La primera transfusión debe aplicarse desde luego, y las siguientes se realizarán de acuerdo con los hallazgos de nuevos estudios hematológicos, que se practicarán a intervalos de 6 a 12 horas, durante los primeros tres días, y a intervalos mayores en los siguientes.

Para los casos que en un principio parecían benignos pero que se agravan rápidamente después, y para aquellos que muestran cierta severidad desde su nacimiento, se ha ideado un cambio total de la sangre del recién nacido, llamado también "exangüíneo-transfusión". El principio en que ésta se basa, es retirar la totalidad o la gran mayoría de la sangre del organismo del recién nacido, que contiene gran cantidad de eritrocitos Rh positivos afectados y de anticuerpos que seguirán destruyéndolos, substituyéndola por sangre Rh— que no está sujeta a ninguna contingencia inmunológica nociva (Diamond, Wiener). Para el efecto, pueden usarse 500 c. c. de sangre tipificada Rh—, que es aproximadamente el doble de la cantidad de sangre que tiene el recién nacido, introduciéndola por alguna vía venosa (vena cava a través de la vena umbilical, vena safena, seno longitudinal), al mismo tiempo que se hace una extracción de cantidades similares de sangre (vena umbilical, arteria radial, etc.). Con ese procedimiento se considera que después de meter y sacar 500 c. c. de sangre, se ha quitado el 90 por ciento de la sangre que originalmente tenía el recién nacido. Algunos autores han empleado cantidades mayores de 500 c. c. de sangre.

El producto eritroblastósico debe ser colocado en incubadora, con oxígeno a permanencia cuando menos durante las primeras horas, después de las cuales su aplicación quedará condicionada a la evolución del caso. Se recomienda también administrar penicilina a dosis profilácticas, así como vitamina K (5 mg. de cada 6 a 12 horas) para combatir la hipoprotrombinemia.

Los anticuerpos Rh existen en la leche materna. A pesar de esto, no hay ninguna prueba de que resulten agresivos a la sangre del producto penetrando por su aparato digestivo; probablemente los jugos digestivos los inactivan o destruyen. Por esta razón, la madre isoimmunizada puede amamantar a su hijo eritroblastósico.

La vigilancia posterior de los recién nacidos con enfermedad hemolítica que sobreviven, debe prolongarse por 1 ó 2 años, sobre todo cuando han tenido ictericia grave, ya que hasta entonces es posible descartar o no la existencia de secuelas mentales que deja el kernicterus.

ISOINMUNIZACIÓN POR OTROS FACTORES SANGUÍNEOS

Siguiendo un orden de ideas que tiene muchos puntos de contacto con la isoimmunización por antígenos del sistema Rh-Hr, se han descrito casos indudables de eritroblastosis fetal por isoimmunización a los factores

sanguíneos A, B, M y N. Las investigaciones sobre los problemas que derivan de estos hechos están aún en estudio, pero pueden ya mencionarse algunos puntos importantes: *a)* Los factores A₁, A₂, B, M y N, tienen poder antigénico cuya intensidad decrece en el orden mencionado. Su poder antigénico es menor que para los grupos del sistema Rh-Hr. *b)* La suma de inmunizaciones por los sistemas Rh-Hr, ABO y MN, ofrece cuadros patológicos más precoces y de mayor intensidad. *c)* La isoinmunización por los sistemas ABO y MN es más frecuente de lo que habitualmente se piensa. Wiener atribuye a ella los numerosos casos de "ictericia fisiológica" que se observan en el recién nacido. *d)* Los antígenos A y B no se encuentran sólo en los glóbulos rojos sino en todos los líquidos y tejidos del organismo. Esto ocurre en el 85 por ciento de los casos, y a los individuos se les llama "secretores". Por esta razón, los anticuerpos A y B (aglutininas alfa y beta) de origen materno, difunden enormemente su acción en el organismo fetal y éste no la resiente tanto, pero cuando la agresión es muy poderosa y el ataque global es intenso, entonces puede ocurrir la muerte del producto *in útero* en épocas más tempranas que cuando el problema deriva de los antígenos Rh-Hr, ya que son más precoces los antígenos A y B que los Rh-Hr. *e)* Se está investigando el efecto terapéutico de las llamadas "sustancias de Witebsky" que son extraídas de los hematíes A y B y que fueron usados en un principio para neutralizar "in vitro" las aglutininas alfa y beta. Estas sustancias, introducidas al organismo materno durante el embarazo cuando se presenta la isoinmunización por factores A y B, ha dado buenos resultados en algunos casos para evitar la eritroblastosis.